

研究評価委員会
「ゲノム創薬加速化支援バイオ産業基盤技術開発／有用天然化合物の安定的な生産技術開発」
(事後評価) 分科会
議事要旨

日 時：平成25年12月11日(水) 13:00～18:00

場 所：WTC コンファレンスセンター Room A (世界貿易センタービル3階)

出席者(敬称略、順不同)

<分科会委員>

分科会長	早川 正幸	山梨大学 大学院医学工学総合研究部 医学・工学融合学域 教授(生命環境学部長)
分科会長代理	及川 英秋	北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 有機反応論研究室 教授
委員	江口 正	東京工業大学 大学院理工学研究科 物質科学専攻 教授
委員	五味 勝也	東北大学大学院 農学研究科 生物産業創成科学専攻 遺伝子情報システム学分野 教授
委員	中川 智	協和発酵バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発センター 学術研究企画室 室長
委員	村田 道雄	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 生体分子化学研究室 教授

<推進者>

山崎 知巳	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 部長
加藤 紘	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 プログラムマネージャー
三代川 洋一郎	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員
坂本 俊一	NEDO バイオテクノロジー・医療技術部 主査

<実施者>

新家 一男 (PL)	独立行政法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 次世代天然物化学技術研究組合 上級主任研究員
池田 治生	北里大学 北里生命科学研究所 教授
高橋 俊二	理化学研究所 基幹研究所 ケミカルバイオロジー研究領域 ユニットリーダー
南 多善	次世代天然物化学技術研究組合 専務理事
佐藤 文治	次世代天然物化学技術研究組合 研究開発部長
葛山 智久	東京大学 生物生産工学研究センター 准教授

<企画調整>

林 智佳子	NEDO 総務企画部 主任
-------	---------------

<事務局>

竹下 満	NEDO 評価部 部長
保坂 尚子	NEDO 評価部 主幹
成田 健	NEDO 評価部 主査

議事次第

【公開セッション】

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
2. 分科会の公開について
3. 評価の実施方法について
4. 評価報告書の構成について
5. プロジェクトの概要説明
 - 5-1. 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメントについて
 - 5-2. 研究開発成果および実用化に向けての見通し及び取り組みについて
 - 5-3. 質疑

◆非公開資料の取り扱いに関する説明（評価部）

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明
 - 6-1. 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築
 - 6-2. 安定生産技術の開発
 - 6-3. 実用化に向けた見通し及び取り組み
7. 全体を通しての質疑

【公開セッション】

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他
10. 閉会

議事要旨

【公開】

1. 開会、分科会の設置について、資料の確認
 - ・開会宣言（事務局）
 - ・研究評価委員会分科会の設置について、資料1-1、1-2に基づき事務局より説明。
 - ・早川分科会長挨拶
 - ・出席者（委員、推進者、実施者、事務局）の紹介（事務局、推進者）
 - ・配布資料確認（事務局）
2. 分科会の公開について

事務局より資料 2-1 及び 2-2 に基づき説明し、議題 6.「プロジェクトの詳細説明」、議題 7.「全体を通しての質疑」を非公開とすることが了承された。
3. 評価の実施方法について

評価の手順を事務局より資料 3-1～3-5 に基づき説明し、了承された。
4. 評価報告書の構成について

評価報告書の構成を事務局より資料 4 に基づき説明し、事務局案どおり了承された。
5. プロジェクトの概要説明
 - 5-1. 事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメントについて
 - 5-2. 研究開発成果および実用化に向けての見通し及び取り組みについて

推進部、実施者より資料6-1～6-2に基づき説明が行われた。

5-3. 質疑

5-1. 及び5-2. の発表に対し、以下の質疑応答が行われた。

主な質疑内容

- ・ クラスターから生成物が予想される化合物を対象にしたのかとの質問があった。この質問に対して、エリスロマイシンやエバームекチン、FK506、ラパマイシン等の生合成遺伝子が報告されているものと、シーケンスを行う中で見つけた面白い遺伝子を対象にしたとの回答があった。
- ・ 化合物や導入遺伝子の安定性に関わる質問があった。この質問に対し、SUKA 株はタイプ I PKS(ポリケチド合成酵素)では非常に成績が良く、できなかった化合物のほうが少ない。また、BAC (Bacterial Artificial Chromosome) のクローンは大腸菌内でも安定しているが、コスミドは配列により非常に不安定なものもあるため BAC による作り直しや BAC への乗せ換えも行った。我々が見ている限り、放線菌内で不安定に組み換えが起きることはほとんどなかった。導入するとゲノムに組み込まれて安定して保存されていると思うとの回答があった。
- ・ 遺伝子の発現制御の知見に関する質問があった。この質問に対して、個々の化合物ではあまりわからなかったが、ホストによる好き嫌いが若干見られた。遺伝子制御はプロモーターの変更や耐性遺伝子の追加により目的とする化合物を作ろうと思えば作ることでできる時代になった。ただ、ホストによる好き嫌いに対応するために、良いホストをいくつか作っておくことが大切だと思うとの回答があった。
- ・ 化合物選択のプライオリティに関する質問があった。この質問に対して、構造のバラエティは汎用性の高さを証明するために一般的に分類されている化合物を全て選択した。それぞれの中では、容易なものを選ぶのではなく、医薬品になっているものを狙う選び方をしたとの回答があった。
- ・ 化合物の種類による異種での発現の起こりやすさに関する質問に対して、確実ではなく、傾向があることがわかった程度である。たとえば、経験的にタイプ II PKS ではアルブスがよいとの回答があった。
- ・ 実際に、5 ミリグラムを採取できているのかとの質問があった。この質問に対して、最初に作るか、作らないかは 100 ミリリットルの培養で質量計測器の大きさでどの程度作るか算定して判断する。作るものは、全て 1 リットルから 2 リットル培養して、全て精製し、重さを測定しているとの回答があった。
- ・ 生産性を上げるための方向性について質問があった。この質問に対して、後継プロジェクトでは、レギュレーターセットを作って組み込むことや、耐性を強くすることで生産性を上げようとしている。培地を検討すると生産性が一気に 10 倍上がることもある。このシステムは内在性の生合成遺伝子をカットしているので精製が容易であり、たくさん作らせると合成化合物よりも容易に精製ができるとの回答があった。
- ・ スクリーニングへの応用やライブラリーの拡充と、臨床試験などの物質生産は研究の方向性が異なるが、どちらに重点をおくかとの質問があった。この質問に対して、両面を行っている。ラパマイシン等の重要なものに関して生産性の向上を図る一方、海洋微生物が作るものを作ろうとする試みも行っているとの回答があった。
- ・ 後継プロジェクトの概要を問う質問があった。この質問に対して、後継プロジェクトは経産省直執行のプロジェクトとして動いている。一例として、今までメタゲノムを使う場合はコスミドで何回かに分けて採っていたが、BAC で大きく一度に採ることに取り組んでいる。また、遺伝子発現パターンやメタボロームを解析して、何故作るのか、何故生産性が上がるのか、検討しているとの回答があった。

【非公開セッション】

6. プロジェクトの詳細説明

6-1. 生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築

6-2. 安定生産技術の開発

6-3. 実用化に向けた見通し及び取り組み

7. 全体を通しての質疑

省略

【公開セッション】

8. まとめ・講評

【村田委員】 様々なことが可能になったことを聞き感銘を受けた。有用な天然化合物を安定的に生産すること、特にライブラリー構築等と関連した研究は重要である。今後も研究を継続していくと、我が国の製薬や伝統的な天然化合物を使った産業の復活につながるので、ぜひ強化すべき分野である。加えて、この技術から派生してくる少し違った分野にも役立つ方向で成果の産業利用が進むとなおよい。

【中川委員】 当初の目的をほぼ達成するよい成果を得ている。成果を利用してお金を儲けるためには、シーケンスも含めてトータルシステムとして提供することが重要かもしれない。当初の目的に、この技術をもとにした天然化合物研究の復興があった。次のプロジェクトも始まっている。それを加速する戦略、方策を意識して、経産省の資金を使いながら、早く研究成果を直結させてほしい。

【五味委員】 放線菌の偉大さ、バクテリアで育成も早いという有利な点を利用して研究目標を実現したことに感銘を受けた。2年間で高いレベルの目標を達成したことは素晴らしい。産総研が持っていた様々な化合物ライブラリーと、池田教授の放線菌の宿主-ベクター系がうまくマッチした。精度の高いシーケンス技術を医療に利用する波及効果も出てきたことも素晴らしい。

かつて天然物化学は日本の強い分野だったと思うが、この技術をもとにして企業と産官学が連携して、もう一度素晴らしいものに発展させてもらおうとよい。

【江口委員】 5mgの化合物を40個以上取得すると設定した目標は、2年間のプロジェクトで本当に達成可能かと思っていた。それが早々と1年半ほどの期間で達成しただけではなく、幅広く様々な分野に研究の裾野を広げたことは一つの成果である。日本の天然化合物の研究を盛んにして、もう一度日本の学問領域に成果を戻し、日本の科学界、産業界の活性化に貢献できるとよい。今後の後継プロジェクトも含めてより一層努力してほしい。

【及川分科会長代理】 私は、企業がもう採れないといって撤退する中、なぜこれほどポテンシャルがあるのにとこれまで歯がゆい思いをしていた。ゲノムの解析技術の進展と共に、この様にできると実例を挙げたことは大きな成果である。本プロジェクトで、ある程度のノウハウを習得すれば研究者も、企業もクラスター技術を取得できる機会をもたらし、もう一度研究してみようというところまで持ってきたことは大きな成果だと思う。

生物のシステムを使いこなすのは簡単なことではない。複雑なファクターを全部整理して解く必要がある。そこも含めて、短期間に使用可能な技術になったことを高く評価する。後継プロジェクトで実用的なものが見つかれば、こうした素晴らしい技術を日本は持っていることを示すことができる。

【早川分科会長】 本プロジェクトは「健康安心イノベーションプログラム」の一貫ということで、最終的な目標である健康寿命の延長、新規産業の創出に結びつくと思う。創薬や企業の競争力強化につながる確実な基礎的研究を本プロジェクトで確立したと高く評価できる。世界をリードする天然物化学の我が国の研究は新家上級主任研究員に代表されるが、放線菌ゲノムの最先端の研究、池田教授の研究、BACベクターを用いた生合成遺伝子のライブラリーの構築やクローニング、異種放線菌への導入、そうした高い技術を企業でも導入可能なレベルまで押し上げ、一般化したことは特に評価できる。

新しいプロジェクトで進めている継続研究の中で、ストレプトミセス以外の生物、希少な放線菌も

含んだ生物も対象として研究を発展させてほしい。生物は無限なので、こうした天然物の研究もさらに発展していくと感じた。

【NEDO：山崎部長】 本日は闊達な審議、ためになるコメントを多々いただいたことを感謝する。

本プロジェクトへの高い評価と、今後の実用化への期待をいただいたと理解している。2年間という短期間ながら、当初の目標を達成したと思っている。世界をリードする技術がビジネスにつながる、日本では「技術で勝ってビジネスで負ける」ということがよく言われるが、その様にならないように、一つでも実用化の成功事例を作っていくことが大事だと思っている。

【産総研：新家上級主任研究員（PL）】 プロジェクト開始当時、プロジェクトが成立するか、しないかという時に、経産省の方々に尽力していただいたこと、後継プロジェクトに関しても支援していただいたことに感謝する。

NEDOの推進部にも様々な支援をしていただいた。加速予算で獲得した1億円で導入した質量分析器のおかげで研究を早めることができた。プロジェクトが立ち上がる際、制度的なトラブルが起こり、主査から、予算が獲得できたのだからドンと構えて進めましようと言われたことを今でも覚えている。そうした多くの支援に感謝する。

推進委員の先生からもたくさんコメントをいただいた。大変よく働く、今ここにいない、産総研のスタッフにも感謝したい。これができないというとすぐに解決してくれた池田先生、プロジェクトを実施していただいた高橋先生、葛山先生、シークエンスを担当していただいた大西先生、佐藤先生など、皆さんに感謝したい。

9. 今後の予定、その他

10. 閉会

配布資料

- 資料 1-1 研究評価委員会分科会の設置について
- 資料 1-2 NEDO 技術委員・技術委員会等規程
- 資料 2-1 研究評価委員会分科会の公開について (案)
- 資料 2-2 研究評価委員会関係の公開について
- 資料 2-3 研究評価委員会分科会における秘密情報の守秘について
- 資料 2-4 研究評価委員会分科会における非公開資料の取り扱いについて
- 資料 3-1 NEDO における研究評価について
- 資料 3-2 技術評価実施規程
- 資料 3-3 評価項目・評価基準
- 資料 3-4 評点法の実施について (案)
- 資料 3-5 評価コメント及び評点票 (案)
- 資料 4 評価報告書の構成について (案)
- 資料 5-1 事業原簿 (公開)
- 資料 5-2 事業原簿 (非公開)
- 資料 6-1 プロジェクトの概要説明資料 (公開)
事業の位置付け・必要性、研究開発マネジメント
- 資料 6-2 プロジェクトの概要説明資料 (公開)
研究開発成果、実用化に向けての見通し及び取り組み
- 資料 7-1 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
生合成遺伝子クラスターライブラリーの構築
- 資料 7-2 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
安定生産技術の開発
- 資料 7-3 プロジェクトの詳細説明資料 (非公開)
実用化に向けての見通し及び取り組み
- 資料 8 今後の予定

その他

以上